

#30

# **ENFERME DADES DIARRREICAS EN EL NIÑO**

---

7a. edición

---

HOSPITAL INFANTIL  
DE MEXICO

EDICIONES MEDICAS DEL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO

**enfermedades  
diarreicas  
en el niño**

**7a. edición**

MEXICO

1981

## ETIOLOGIA VIRAL DE LAS DIARREAS\*

LEONARDO MATA,  
EDGAR MOHS Y  
FRANCISCO HERNANDEZ

Durante muchos años, los investigadores se han esforzado en buscar la explicación etiológica de las diarreas denominadas "no-bacterianas" o "no-específicas", las cuales se presentan ya en forma aislada y esporádica, o como pequeños brotes o epidemias de considerable magnitud. En la práctica diaria, hasta hace poco no era posible demostrar ningún agente parasitario o bacteriano en el 60 a 80 por ciento de los casos de diarrea, aun cuando la metodología empleada fuera diversa y compleja. Los posibles agentes etiológicos que comúnmente se identifican en los laboratorios son las shigelas, salmonelas, *Escherichia coli* enteropatógena, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica* y alguno que otro agente de reconocido potencial patogénico.

La caracterización reciente de cepas de *Escherichia coli* y de otras especies bacterianas con capacidad invasiva de la

mucosa<sup>1</sup> o capaces de liberar exotoxinas<sup>2,3</sup> ha venido a completar el conocimiento de la etiología de las diarreas aumentando el número de agentes bacterianos que puedan inducirla, pero aun así, no explica el total de casos que se observa en la población general.

La necesidad de conocer más sobre el problema llevó a los investigadores a tratar de establecer la participación de los agentes virales en la diarrea. Los avances en este sentido se han dado en tres fases correspondientes a sendas etapas del desarrollo tecnológico en virología, a saber: a) el periodo de predesarrollo de los cultivos celulares; b) el auge de las técnicas de cultivo de células; c) la aplicación de la microscopía electrónica y desarrollo de la técnica de inmunoelectromicroscopía. Estas etapas se discutirán a continuación.

### PRIMEROS DESCUBRIMIENTOS

Antes de que se lograran establecer cultivos celulares en forma confiable, fá-

\* Instituto de Investigaciones en Salud (INISA). Universidad de Costa Rica, y Hospital Nacional de Niños, Caja Costarricense de Seguro Social.

cil y de bajo costo por Enders y cols.<sup>4</sup> las investigaciones sobre la etiología viral de las diarreas consistieron en inocular voluntarios —por la vía oral— con filtrados de heces de pacientes con algún síndrome diarreico clínicamente definido.<sup>5</sup> Así se indujo una diarrea similar a la que presentaban los pacientes de los cuales se obtuvieron los filtrados fecales en algunos de los experimentos. Estos y otros ensayos similares establecieron el concepto de la existencia de agentes virales como causa de diarrea; sin embargo, los limitados recursos metodológicos y conocimientos en ese entonces, no permitieron determinar qué tipos de virus estaban en juego. Como los agentes no fueron propagados en animales de laboratorio ni en histocultivos, ni fueron visualizados al microscopio electrónico, ni confirmados por técnicas serológicas, no se pudo establecer con certeza su participación etiológica en la causa de la diarrea.<sup>6</sup> La mayor parte de los especímenes no se han podido localizar para analizarlos con técnicas modernas.

### LOS ENTEROVIRUS Y ADENOVIRUS

La segunda etapa comienza con el desarrollo de la técnica de cultivo celular, que culminara con el aislamiento e identificación de tres poliovirus, más de 30 coxsackievirus y más de 40 echovirus; estos agentes pronto fueron incriminados en la causalidad de la diarrea. En 1956 Ramos—Alvarez<sup>7</sup> logró aislar enterovirus de la mitad de 56 niños con "diarrea del verano" en Cincinnati. Los estudios sero-

lógicos en muchos de los niños indicaban una infección viral cuyas manifestaciones clínicas eran de inicio súbito, sugiriéndose una participación etiológica para tales agentes. Los hallazgos cobraron mucho interés dado que la prevalencia de enterovirus en niños sin diarrea en el área del estudio era de sólo 6 por ciento.<sup>8</sup> Esta investigación más elaborada, logró demostrar 2.5 veces más virus en niños con diarrea que en los testigos. Entre los diversos agentes, los echovirus se aislaron seis veces más frecuentemente a partir de niños con diarrea que en niños sin diarrea, una asociación estadísticamente significativa.<sup>9</sup>

Aquellos estudios pioneros fueron seguidos por una serie de informes importantes en Escocia en que se incriminó al echovirus 7 y coxsackievirus A9 como posibles agentes de diarrea<sup>10</sup> y en Nueva York, en donde en un brote en neonatos se demostró la asociación del echovirus 18 con la diarrea en base al aislamiento del virus y conversión serológica acompañante.<sup>11</sup> Otros virus descritos como agentes de la diarrea son el echovirus 11,<sup>12</sup> coxsackievirus B3,<sup>13</sup> adenovirus 3,<sup>14,15</sup> adenovirus 3 y 4<sup>16</sup> y adenovirus 7.<sup>17</sup>

Las investigaciones descritas estimularon la búsqueda de una asociación entre virus entéricos y la diarrea en países en vías de desarrollo, con resultados poco satisfactorios.<sup>18</sup> Es probable que los enterovirus tengan que ver con la etiología de una parte del total de casos, según la evidencia acumulada en países avanzados, ya descrita. En áreas industriales, las investigaciones etiológicas son más facti-

bles, 1  
gía ne  
la baj  
la pol  
nación  
en la  
en vía  
de ag  
a los  
su inci  
Para  
excrec  
45 ni  
desde  
de eda  
heces  
amnios  
HEp-2  
área ru  
infecci  
excreta

---

*Edad,  
meses*

---

0-5  
6-11  
12-17  
18-23  
24-29  
30-35

---

bles, no sólo porque se posee la tecnología necesaria para realizarlas, sino porque la baja prevalencia de virus entéricos en la población general facilita la incriminación epidemiológica de otros agentes en la diarrea. Por el contrario, en países en vías de desarrollo, la alta prevalencia de agentes entéricos puede enmascarar a los virus causantes, dificultándose así su incriminación etiológica.

Para ilustrar, el Cuadro 9-1 resume la excreción de virus por una cohorte de 45 niños estudiados prospectivamente desde el nacimiento hasta los tres años de edad, mediante cultivos semanales de heces en riñón humano postmortem, amnios humano primario y células HEP-2.<sup>19</sup> Es evidente que los niños del área rural están altamente expuestos a la infección entérica y consecuentemente, excretan virus en forma continua. Así, se

hace prácticamente imposible demostrar la participación etiológica de los enterovirus y adenovirus en la diarrea infecciosa. Conociendo la capacidad lítica de estos agentes, no debe quedar duda, sin embargo, de que deben ser responsables de un número de casos de diarrea endémica y de ciertos brotes epidémicos.

#### NUEVOS AGENTES VIRALES DE LA DIARREA

La tercera etapa en el conocimiento de la etiología de la diarrea corresponde a la aplicación del microscopio electrónico de transmisión al diagnóstico viral de preparaciones fecales y al desarrollo de la técnica de inmunoelectromicroscopía. El inicio del desarrollo fue la visualización de partículas virales muy similares a los parvovirus y picornavirus en filtra-

CUADRO 9-1

EXCRECION FECAL DE ENTEROVIRUS Y ADENOVIRUS, POR SEMESTRE  
45 NIÑOS DE UNA COHORTE OBSERVADA DESDE EL NACIMIENTO  
HASTA LOS TRES AÑOS DE EDAD  
SANTA MARIA CAUQUE, 1964-1969

Edad, meses	No. de muestras de heces	ENTEROVIRUS		ADENOVIRUS	
		Número de aislamientos	%	Número de aislamientos	%
0-5	1 116	230	20.6	34	3.1
6-11	1 162	483	41.6	46	3.9
12-17	917	481	52.5	33	3.6
18-23	953	438	45.9	60	6.3
24-29	908	446	49.1	58	6.4
30-35	867	530	61.1	48	5.5

dos de heces de pacientes con gastroenteritis aguda no-bacteriana en un brote en Norwalk, Ohio, por Kapikian y cols.<sup>20</sup> El hallazgo fue factible gracias a una técnica que consiste en adicionar anticuerpos a las preparaciones virales para su estudio posterior al microscopio electrónico, denominada inmunoelectromicroscopía.<sup>21</sup> Los virus observados por Kapikian y cols., tienen un diámetro de 27 nm. La inoculación de voluntarios con el virus indujo un cuadro típico de enfermedad en tres de cinco casos del brote, lográndose demostrar también una elevación en la concentración de anticuerpos mediante la misma técnica.

Simultáneamente, dos grupos de investigadores, encabezados por Bishop y Flewett, lograron visualizar un nuevo agente viral hasta entonces desconocido mediante microscopía electrónica. Bishop y cols.<sup>22</sup> en Australia encontraron partículas virales en 6 de 9 niños a quienes se les practicó biopsia de la mucosa du-

denal. Fue el trabajo de Flewett y cols.<sup>23</sup> en Inglaterra, sin embargo, el que marcó una nueva pauta en la investigación del problema, ya que se demostró en forma fácil partículas del nuevo agente en extractos de heces. Las partículas virales son similares a reovirus y han sido denominadas orbivirus, rotavirus, duovirus o virus semejantes a reovirus ("reovirus-like").

Además de haberseles descrito en Australia e Inglaterra, se les ha encontrado en el Canadá,<sup>24</sup> India,<sup>25</sup> Estados Unidos de América<sup>26</sup> y Rhodesia.<sup>27</sup> La lista de países se ha hecho cada vez más grande, e incluye a Guatemala,<sup>28</sup> Costa Rica,<sup>19</sup> Argentina,<sup>29</sup> Venezuela<sup>30</sup> y Trinidad.<sup>31</sup>

Otros agentes virales descritos en heces de seres humanos con diarrea, son además de los ya mencionados, los coronavirus,<sup>32</sup> "astrovirus"<sup>33</sup> y adenovirus no cultivables.<sup>34</sup> Cuadro 9-2. Además, otras partículas virales son una diversidad

CUADRO 9-2

AGENTES VIRALES IDENTIFICABLES EN HECES MEDIANTE  
EL MICROSCOPIO ELECTRONICO

<i>Agente</i>	<i>Asociación con diarrea</i>
Rotavirus ("reovirus-like", duovirus, orbivirus)	Sí, endémico, epidémico
Partículas de 27 nm (Norwalk, Hawai)	Sí, epidémico
Picornavirus (coxsackievirus, echovirus)	Sí, epidémico
Adenovirus	Sí, epidémico
Coronavirus	Sí, endémico
Astrovirus	Dudosa
Calcivirus	Desconocida

de  
ción  
bad  
I  
rota  
cien  
con:  
virid  
gica:  
reov  
do c  
L  
micr

Fig.  
túng  
son  
virió

de fagos<sup>35</sup> y calicivirus<sup>36</sup> cuya participación en la diarrea aun no se ha comprobado.

De todos estos agentes virales, los rotavirus son motivo del actual interés científico. Aunque originalmente se les consideraba como orbivirus (familia Reoviridae)<sup>37</sup> y sus características morfológicas y fisicoquímicas semejan a los reovirus,<sup>38,39</sup> todavía no se les ha logrado clasificar adecuadamente.<sup>40</sup>

La visualización de los rotavirus al microscopio electrónico es sencilla. Se

prepara un extracto de heces mediante fluorocarbón y centrifugación y se coloca la muestra en rejillas (200 mesh) recubiertas con formvar. Usualmente el diagnóstico se establece en unos pocos minutos, dada la alta concentración de partículas virales en heces diarreicas. Los virus tienen un diámetro de 60 a 70 nanómetros dependiendo de si las partículas son "rugosas" o "lisas" y se tiñen negativamente con el ácido fosfotúngstico, adquiriendo un aspecto como de rueda, de donde su nombre, figura 9-1.

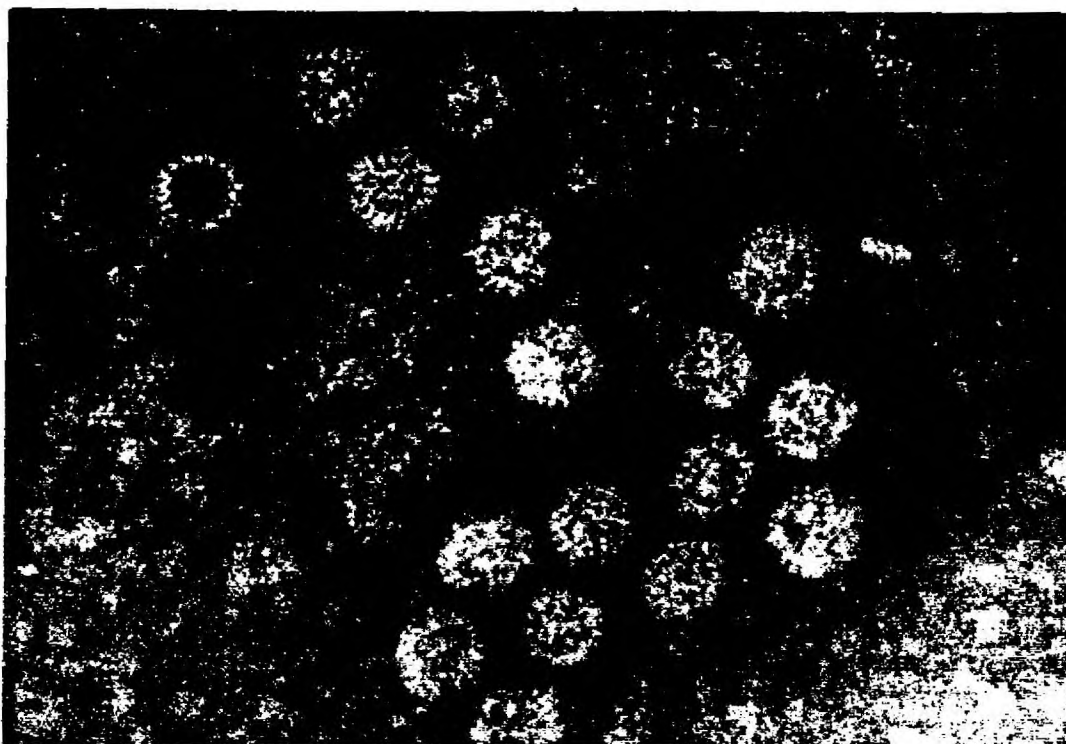


Fig. 9-1. Imagen de rotavirus al microscopio electrónico lograda con tinción negativa de ácido fosfotúngstico de un extracto de heces de un niño con diarrea. Las partículas en forma de rueda (rotavirus) son del tipo "liso" esto es, tienen doble cápsida. Nótese una partícula vacía (izquierda, arriba) y un virión "rugoso" (arriba, derecha) sin la cubierta extraña. 160 000 aumentos.

Los rotavirus han sido encontrados estrechamente asociados con un cuadro clínico que ya era conocido por los pediatras como la "diarrea viral" o "no-bacteriana". Un reciente brote en Costa Rica permitió observar con cuidado las características de la diarrea que se caracteriza por tener un inicio súbito que a menudo conlleva a una hospitalización en el término de 24 a 48 horas. Se presentan vómitos en el 90 por ciento de los casos y fiebre en el 70 por ciento. Las evacuaciones pueden ser en número de 10 a 20 por día, son acuosas (65%) o grumosas (35%), con leucocitos en una alta proporción de los casos (75%) y con eritrocitos en menor frecuencia (25%). En todos los casos se observó moco microscópicamente. La deshidratación en el lactante se asocia con cierta letalidad, generalmente no mayor del 10 por ciento, la que disminuye apreciablemente si se establece una pronta hidratación y otros cuidados recomendados. La diarrea y vómitos ceden en el término de 3 a 7 días. No se han estudiado a fondo las alteraciones fisiológicas y metabólicas que ocurren en la diarrea viral, aunque se ha descrito una disminución en la absorción intestinal.<sup>22</sup> El cuadro de deshidratación es clásico y se corrige fácilmente por los métodos usuales que se observan en hospitales y puestos de salud. Una pronta hidratación resulta en una letalidad casi nula. Ciertos niños desarrollan un cuadro de diarrea crónica recurrente durante la convalecencia del episodio agudo.

Poco se conoce sobre la epidemiología de la diarrea por rotavirus, lo que se di-

ficulta por el hecho de que es difícil cultivar los virus en sistemas celulares.<sup>41</sup> Estudios en Costa Rica han demostrado una mayor frecuencia de diarrea asociada a rotavirus en niños menores de un año, sin distinción de sexo. Al igual que en Inglaterra,<sup>42</sup> se ha observado una baja prevalencia de diarrea por rotavirus durante el periodo de marzo a noviembre. En diciembre (datos inéditos) se observa un aumento significativo en la frecuencia, tanto de diarrea como de rotavirus. La cúspide de lo que representa una verdadera epidemia se observa a finales de diciembre y en enero, que son los meses de más frío. Durante ese periodo, se aíslan pocas bacterias enteropatógenas de casos de diarrea; contrastando, 50 al 70 por ciento de los pacientes se encuentran excretando rotavirus en las heces. Es conveniente notar que la mayor mortalidad proporcional por diarreas en Costa Rica en los últimos años ocurre en diciembre y enero, hecho que merece atención en vista de las observaciones virológicas aquí descritas.

#### COMENTARIO

Ha sido difícil incriminar a los virus en la etiología de la diarrea, por una parte, porque la metodología existente hasta hace poco era relativamente complicada y por otra, porque existen docenas o cientos de agentes infecciosos en el tracto gastrointestinal que a veces aparecen simultáneamente obstaculizando el establecer la contribución causal de cada uno de ellos.



Además, el potencial patogénico de los virus varía de acuerdo al tipo de virus, la cepa y las características del huésped; si el potencial patogénico es alto, es mucho más fácil demostrar una asociación causal con la diarrea.

Los virus descritos en filtrados de heces en la era prehistocultivos no pudieron ser identificados y la información disponible sobre ellos es escasa. Los enterovirus y adenovirus —que se aislan fácilmente en líneas celulares y en ratones lactantes— indudablemente contribuyen a la diarrea que se observa cuando el ambiente es insalubre.

El descubrimiento de nuevos virus mediante la microscopía electrónica y la demostración de agentes como los rotavirus en más del 50 por ciento de pacientes con diarrea en ciertas épocas del año, es una de las contribuciones más importantes a la comprensión de la etiología de la diarrea. El diagnóstico de la etiología viral de la diarrea sólo puede realizarse en laboratorios bien equipados y que cuenten con personal idóneo para abordar el problema, lo que limita el diagnóstico en los países subdesarrollados, al menos en el presente y durante los próximos años. La aplicación de las técnicas de ensayo radioinmune, ELISA y contraelectroforesis, parece ser la avenida lógica en un futuro cercano.

Con respecto al tratamiento, puede indicarse que las diarreas a virus son de manejo relativamente fácil, haciendo énfasis en la corrección del desequilibrio hidroelectrolítico y otros daños fisiológicos. El problema que se plantea en países

subdesarrollados es la falta de recursos de hidratación en áreas rurales. El desarrollo de una vacuna contra los rotavirus podría significar un gran avance en el control de parte del problema; mientras tanto, la prevención descansa en mejoras sustanciales en la higiene personal, higiene de los alimentos y del agua, de la vivienda y del ambiente en general.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Trabulsi, L.R.; Ferraz, M.R. y Zuliani, M.E.: *Novas bacterias patogénicas para o intestino do homen*. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo, 9: 31, 1967.
2. Gorbach, S.L.: *The toxicogenic diarrheas*. Hosp. Pract., 8: 103, 1973.
3. Sack, R.B.: *Human diarrheal disease caused by enterotoxigenic Escherichia coli*. Ann. Rev. Microbiol., 29: 333, 1975.
4. Enders, J.F.; Weller, T.H. y Robbins, F.C.: *Cultivation of the Lansing strain of poliomyelitis virus in cultures of various human embryonic tissues*. Science, 109: 85, 1949.
5. Gordon, I.: *The nonamebic nonbacillary diarrheal disorder*. Am. J. Trop. Med., 4: 739, 1955.
6. Higgins, A.R.: *The case for viral diarrheal disease*. Am. J. Med., 21: 157, 1956.
7. Ramos-Alvarez, M.: *Cytopathogenic enteric viruses associated with undifferentiated diarrheal syndrome in early childhood*. Ann. N.Y. Acad. Sci., 67: 326, 1956.
8. Ramos-Alvarez, M. y Sabin, A.: *Characteristics of poliomyelitis and other enteric viruses recovered in tissue culture from healthy American children*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 87: 655, 1954.

9. Ramos-Alvarez, M. y Sabin, A.: *Enteropathogenic viruses and bacteria. Role in summer diarrheal diseases of infancy and early childhood.* JAMA, 167: 147, 1958.
10. Sommerville, R.G.: *Enteroviruses and diarrhoea in young persons.* Lancet, 2: 1347, 1958.
11. Eichenwald, H.F.; Ababio, A.; Argy, A. y Hartman, A.: *Epidemic diarrhea in premature and older infants caused by ECHO virus type 18.* JAMA, 166: 1563, 1958.
12. Klein, J.O.; Lerner, A.M. y Finland, M.: *Acute gastroenteritis associated with ECHO virus type 11.* Am. J. Med. Sci., 240: 749, 1960.
13. Felici, A.; Archetti, I.; Russi, F.; Bellochio, C. y Mazzi, F.: *Researches on an epidemic outbreak caused by Coxsackie virus B3 type.* Riv. Inst. Sueroterap. Ital., 35: 377, 1960.
14. Kjellen, L.; Zetterberg, A. y Svedmyr, A.: *An epidemic among Swedish children caused by adenovirus type 3.* Acta Paediatr., 46: 561, 1957.
15. Duncan, I. y Hutchinson, J.: *Type 3 adenovirus infection with gastrointestinal symptoms.* Lancet, 1: 530, 1961.
16. Van den Veen, J. y Van der Ploeg, G.: *An outbreak of pharyngoconjunctival fever caused by types 3 and 4 adenovirus at Waalwijk, the Netherlands.* Am. J. Hyg., 68: 95, 1958.
17. Gardner, P.S.; McGregor, C.B. y Dick, K.: *Association between diarrhea and adenovirus type 7.* Br. Med. J., 1: 91, 1960.
18. Mata, L.J.; Urrutia, J.J. y Gordon, J.E.: *Diarrheal disease in a cohort of Guatemala village followed from birth to age two years.* Trop. Geogr. Med., 19: 247, 1967.
19. Mata, L.; Urrutia, J.J.; Serrato, F.; Mohs, E. y Chin, T.D.Y.: *Viral infections during pregnancy and in early life.* Am. J. Clin. Nutr., 30: 1834, 1977.
20. Kapikian, A.Z.; Wyatt, R.G.; Dolin, R.; Thornhill, T.S.; Kalica, A.R. y Chanock, R.N.: *Visualization by immune electron microscopy of a 27-nm particle associated with acute infectious nonbacterial gastroenteritis.* J. Virol., 10: 1075, 1972.
21. Almeida, J.D. y Waterson, A.P.: *The morphology of virus-antibody interaction.* Advan. Virus Res., 15: 307, 1967.
22. Bishop, R.F.; Davidson, G.P.; Holmes, I.H. y Ruck, B.J.: *Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute nonbacterial gastroenteritis.* Lancet, 2: 1281, 1973.
23. Flewett, T.H.; Bryden, A.S. y Davies, H.: *Virus particles in gastroenteritis.* Lancet, 2: 1497, 1973.
24. Bortolussi, R.; Szymanski, M.; Hamilton, R. y Middleton, P.: *Studies on the etiology of acute infantile diarrhea.* Paediatr. Res., 8: 379, 1973.
25. Holmes, I.H.; Mathan, M.; Bhat, P.; Albert, M.J.; Swaminathan, S.P.; Maiya, P.P.; Pereira, S.M. y Baker, S.J.: *Orbiviruses and gastroenteritis.* Lancet, 2: 658, 1974.
26. Kapikian, A.Z.; Kim, H.W.; Wyatt, R.G.; Rodriguez, W.J.; Ross, S.; Lee Cline, W.; Parrott, R.H. y Chanock, R.M.: *Reovirus like agent in stools: Association with infantile diarrhea and development of serologic tests.* Science, 185: 1049, 1974.
27. Cruickshank, J.G.; Axton, J.H.M. y Webster, O.F.: *Viruses in gastroenteritis.* Lancet, 1: 1353, 1974.
28. Conklin, R.H.; DuPont, H.L.; Goldschmit, M.C. y Rodríguez, J.T.: *Occurrence of "Viral Particles" in diarrhea: Houston, Texas, and Guatemala.* N. Engl. J. Med., 292: 644, 1975.
29. Lon Oro in A
30. Esp. Carr in V Hyg
31. Sper biuk like
32. Caul Corc patie 1192
33. Made infan 1975
34. Flew Epidi dren'
35. Flew Diagr. I. Th electr 603,
36. Madel

29. Lombardi, G.H.; Roseto, A.M. y Barrera-Oro, G.: *Virus of infantile gastroenteritis in Argentine*. Lancet, 2: 1311, 1975.
30. Esparza, J.; Viera de Torres, B.; Pinero, A.; Carmona, F.O. y Mazzali, R.: *Rotaviruses in Venezuelan children*. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1977, 26: 148, 1977.
31. Spence, L.; Fauvel, M.; Bouchard, S.; Babiuk, L. y Saunders, J. R.: *Test for reovirus-like agent*. Lancet, 2: 322, 1975.
32. Caul, E.O.; Paver, W.K. y Clarke, S.K.R.: *Coronavirus particles in faeces from patients with gastroenteritis*. Lancet, 1: 1192, 1975.
33. Madeley, C.R. y Cosgrove, B.P.: *Viruses in infantile gastroenteritis*. Lancet, 2: 124, 1975.
34. Flewett, T.H.; Bryden, A.S. y Davies, H.: *Epidemic viral enteritis in a long-stay children's ward*. Lancet, 1: 4, 1975.
35. Flewett, T.H.; Bryden, A.S. y Davies, H.: *Diagnostic electron microscopy of faeces. I. The viral flora of the faeces as seen by electron microscopy*. J. Clin. Pathol., 27: 603, 1974.
36. Madeley, C.R. y Cosgrave, B.P.: *Caliciviruses in man*. Lancet, 1: 199, 1976.
37. Fenner, F.: *International Committee on Taxonomy of viruses. Official names for viral families*. Am. Soc. Microbiol. News., 40: 948, 1974.
38. Martin, M.L.; Palmer, E.L. y Middleton, P.J.: *Ultrastructure of infantile gastroenteritis virus*. Virology, 68: 146, 1975.
39. Rodger, S.M.; Schnagl, R.D. y Holmes, I. H.: *Biochemical and biophysical characteristics of diarrhea viruses of human and calf origin*. J. Virol., 16: 1229, 1975.
40. Discussion: *Acute diarrhea in childhood*. Ciba Found. Symp., 42 (new series) 1976. p. 261.
41. Wyatt, R.G.; Kapikian, A.Z.; Thornhill, T. S.; Sereno, M.M.; Kim, H.W. y Chanock, R.M.: *In vitro cultivation in human fetal intestinal organ culture of a reovirus-like agent associated with nonbacterial gastroenteritis in infants and children*. J. Infect. Dis., 130: 523, 1974.
42. Bryden, A.S.; Davies, H.A.; Hadley, R.E. y Flewett, T.H.: *Rotavirus enteritis in the West Midlands during 1974*. Lancet, 9: 241, 1975.